

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 075 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 93 00868

(22) A bejelentés napja: 1993. 03. 25.

(30) Elsőbbségi adatok:

MI 00723/92 1992. 03. 26. IT

MI 00720/92 1992. 03. 26. IT

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 451/04

A 61 K 31/46

(40) A közzététel napja: 1993. 10. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1995. 10. 30.

(72) Feltalálók:

dr. Turconi, Marco, Voghera (IT)

dr. Cereda, Enzo, Tortona (IT)

dr. Maffione, Grazia, Milánó (IT)

dr. Dubini, Enrica, Milánó (IT)

dr. Ezhaya, Antoine, Milánó (IT)

(73) Szabadalmas:

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A., Firenze (IT)

(74) Képviselő:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi

Szabadalmi Iroda, Budapest

(54)

Eljárás kristályos

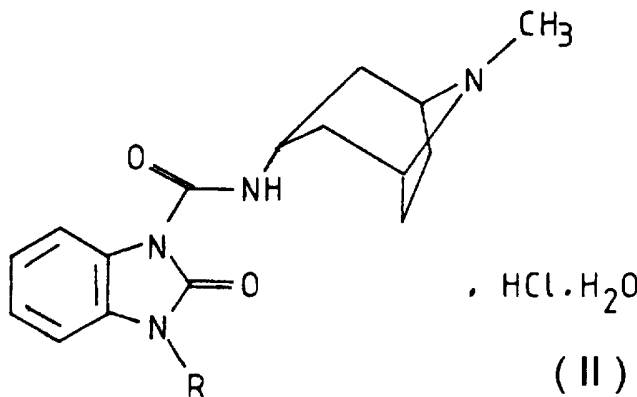
**endo-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid-hidroklorid-monohidrát és
endo-3-etil-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid-hidroklorid-monohidrát előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás endo-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid-hidroklorid és a 3-etil-származék monohidrátjainak – (II) általános képletű vegyületek, ahol R hidrogénatom vagy etilcsoport –, valamint e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményeknek az előállítására.

A találmány szerint a (II) általános képletű vegyületeket úgy állítják elő, hogy

a megfelelő bázis valamilyen vizes alkanollal készült oldatába sósavgázt vezetnek, az oldatot szűrik és szobahőmérsékleten állni hagyják; és a levált kristályokat kiszűrik, mossák és vákuumban megszárítják.



A találmány tárgya eljárás a biológiailag aktív endo-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid-hidroklorid és endo-3-etil-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid-hidroklorid 1 molekula vízzel képzett, kristályos addíciós vegyületeinek – régebbi, ma már csak ritkán és helytelenül használatos terminológiával monohidrátjának – valamint e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményeknek az előállítására.

Az EP 309 423 számú európai szabadalmi leírásban 2-oxo-1-benzimidazolin-karbonsav észtereinek és amidjainak egy bizonyos körét, illetve ezek fiziológiásan elviselhető sóit és szolvátjait ismertetik mint 5-HT (5-hidroxi-triptamin, szerotonin) antagonistá hatású vegyületeket. Ezek a vegyületek – a leírás szerint – gyógyszerek vagy sugárzás okozta émelygés és hányás, késleltetett gyomorürítés, a gastrointesztinális motilitás zavarai elsősorban diszpepszia, szélszorulás, özofageális reflux, fájdalmas bélpanaszok és hipokinézia kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként hasznosíthatók. Ugyanezen vegyületekről leírhatjuk továbbá, hogy bizonyos, a központi idegrendszerrel összefüggésbe hozható betegségek például tengeribetegség, migrén, clusterfejfájás, ami a migrén egy fajtája szorongás és pszichózis kezelésére is használhatók.

Az endo-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid-hidroklorid és endo-3-etil-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1H-imidazol-1-karboxamid-hidroklorid – ezek a vegyületek az (I) általános képlettel írhatók le; az elsőként említett névhez tartozik az a képlet, ahol R jelentése hidrogénatom, és ezt a rövidség kedvéért a leírás további részében (Ia) vegyületnek nevezzük, míg az utóbbi névhez tartozó képletben R jelentése etilcsoport, és az erre a vegyületre a továbbiakban (Ib) vegyület néven hivatkozunk – vízmentes formái antiemetikus és anxiolitikus szerekként jelenleg a fejlesztés stádiumában vannak.

Ugyanezen két vegyület jelentős antipszichotikus hatást is mutat ugyanakkor nincsenek extrapiramidális mellékhatásaik. Az MI 91 A 001 845 számú olaszországi szabadalmi bejelentésben leírják az (Ia) és (Ib) vegyületek alkalmazását olyan betegek kezelésére, akik az elbutulás és emlékezetvesztés tüneteit mutató szervi elmebajban szenvednek. A szabadalmi bejelentés igényelt oltalmi köre kiterjed az (Ia) és (Ib) vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására is.

Nyilvánvaló, hogy a különböző lehetőségek közül az (Ia) és (Ib) vegyületek orális – megfelelő gyógyszerkészítmények, például tabletta, draszté vagy kapszula formájában – és rektális – például végbélkúpokként – alkalmazása látszik a legcélszerűbbnek. Más, például a parenterális alkalmazással szemben ezeknek az alkalmazási módoknak az előnye elsősorban abban nyilvánul meg, hogy a kezeléshez nincs szükség orvosra vagy képzett ápolóra, aki az injekciót beadja.

Valamely hatóanyag jó feldolgozhatósága az említ-

tett, orális beadásra szánt gyógyszerkészítményekké különböző paramétereiktől függ, amelyek elsősorban a feldolgozandó alapanyaggal magával, illetve annak tulajdonságaival kapcsolatosak. A teljesség igénye nélkül példaként említhetjük ezekre a paraméterekre a hatóanyag stabilitását különböző környezeti viszonyok között, a hatóanyag stabilitását a feldolgozáshoz szükséges technológiai műveletek során, továbbá a hatóanyag stabilitását végtermékként előállított gyógyszerkészítményben. A különböző, például a fent említett gyógyszerkészítmények alapanyagául használatos hatóanyagokat általában olyan tiszta állapotban kell előállítani, amennyire csak lehetséges, azonfelül hosszabb, esetleg eltérő körülmények között történő tárolás esetén rendszeresen ellenőrizni kell a tisztaságot, vagyis a hatóanyag stabilitását, miáltal elkerülhetjük, hogy elbomlott, illetve nem pontosan ismert, a szükségesnél kisebb hatóanyagtartalmú termék kerüljön feldolgozásra a gyógyszerkészítmény előállítása során. Ilyen esetben ugyanis az egyes tablettában vagy kapszulában található mennyisége is alacsonyabb lesz a vártnál, illetve szükségesnél.

A nedvesség abszorpciója rontja a hatóanyag minőségét, mivel a vízfelvétel következtében megnövekszik a tömege, ezért azokat az alapanyagokat, amelyek erre hajlamosak, nedvességtől elzárt helyiségben kell tárolni, vagy más módon, például megfelelő szárítószer alkalmazásával meg kell óvni attól, hogy a környezetből nedvességet vegyenek fel. A hatóanyag nedvszívó tulajdonsága azonfelül feldolgozás közben is minőségromláshoz vezethet, ha azt az általában szokásos módon végezzük, és nem gondoskodunk a nedvességet kizáró körülményekről.

A gyógyszerkészítés folyamatában kritikus tényezőként jelentkezik annak a feladatnak a megoldása, hogy minden egyes kapszula vagy tabletta pontosan azonos mennyiségű hatóanyagot tartalmazzon, és ez különösen így van akkor, ha a hatóanyag dózisa alacsony. A nagyobb pontosság elérése érdekében megtehetjük például, hogy csökkentjük a szemcseméretet, vagyis a hatóanyagot megfelelő finomságúra őröljük. Tény, hogy a kisebb szemcseméretű alapanyag egyenletes eloszlását könnyebb megvalósítani, és ennek következtében az egy tablettában vagy kapszulában található anyagmennyiség is kisebb ingadozást mutat. Ugyanakkor azzal is számolnunk kell, hogy őrlés közben az (Ia) és (Ib) vegyületek bizonyos mértékű bomlást szenvedhetnek, mivel ez a technológiai művelet meglehetősen kíméletlen beavatkozást igényel, ezért az anyagnak az a tulajdonsága, hogy jól elviseli ezeket a körülményeket, vagyis jó a stabilitása, jelentős előnynek tekintendő, ami lehetővé teszi, hogy az adott gyógyszerforma, például tabletta vagy kapszula, pontosan az előírt mennyiségű hatóanyagot tartalmazza, anélkül hogy a feldolgozás során bomlás lépne fel.

Figyelnünk kell továbbá arra is, hogy a termék őrlése közben az átadott energia, valamint a fellépő feszültségek következtében polimorf módosulatok keletkezhetnek, amorrffá válhat az anyag vagy megváltozhat a kristályrács a szilárd határfelületen. Mindezen

változások az elkövetkezendő technológiai műveletekre, valamint a hatóanyag biofarmakológiai tulajdonságaira jelentős befolyással lehetnek.

A gyógyszerkészítményben a hatóanyag stabilitása elsősorban azért fontos, hogy meg lehessen határozni a lejárati időt, vagyis azt az időtartamot, amelyen belül a gyógyszer rendeltetésszerűen felhasználható anélkül, hogy bármilyen kockázatot jelentene akár a potenciálisan veszélyes bomlástermékek jelenléte, akár a hatóanyag-tartalom elfogadhatatlan mértékű csökkenése a deklarált értékhez képest. Az a tény, hogy valamely hatóanyag az adott gyógyszerformában nagy stabilitásúnak bizonyul a legkülönbözőbb tárolási feltételek mellett is, különleges előnyt jelent mind a gyógyszert szedő páciens, mind a gyógyszert gyártó üzem részére, mivel nincs szükség arra, hogy speciálisan ellenőrzött körülmények között tárolják a készítményt, vagy esetleg a lejárt készletet ki kelljen cserélni.

A felsorolt okokból tehát valamely orális alkalmazásra – például kapszula, tabletta vagy draszté formájában – szánt készítmény szilárd halmazállapotú hatóanyagával végrehajtott bármilyen változtatás, ami annak fizikai vagy kémiai stabilitását javítja, feltétlenül kívánatosnak mondható, mivel lényeges előnyöket biztosít ugyanazon gyógyszeralapanyag kevésbé stabil módosulataival szemben. Ezekre a változtatásokra a teljesség igénye nélkül példaként hozhatjuk fel a hatóanyag kristályformájának megváltoztatását továbbá új szolvátok vagy sók előállítását, például különböző fiziológiásan elviselhető savakkal, illetve bázisokkal képezve sókat, ahol a sóképzésre egyáltalán lehetőség adódik.

A fentiek alapján a találmány tárgya eljárás az (Ia) és (Ib) vegyületek új, kristályos módosulatainak az előállítására, amelyek mentesek az előzőekben részletesen tárgyalt hátrányoktól.

Azt találtuk, hogy az (Ia) és (Ib) vegyületek 1 molekula vízzel képzett kristályos addíciós vegyületei, régebbi nevükön monohidrátjai – ezek a vegyületek a (II) általános képlettel jellemezhetők, és a rövideg kedvéért az (Ia) vegyületből származtatható (II) általános képletű vegyületekre, ahol tehát R jelentése hidrogénatom, a következőkben a (IIa) vegyület nevet használjuk, míg a másikat, amely az (Ib) vegyületből származtatható, így erre vonatkozóan a (II) általános képletben R etilcsoportot jelent, (IIb) vegyület néven tárgyaljuk –, amelyekre egyébként a már említett EP 309 423 számú szabadalmi leírásban olvasható igénypontok hatálya nem terjed ki, kifejezetten előnyösebb tulajdonságúak, mint a vízmentes módosulatok. Bizonyított tény, hogy a (IIa) és (IIb) vegyületek sem a megfelelő gyógyszerforma, például tabletta, draszté vagy kapszula elkészítését megelőző tárolás során, sem a gyógyszergyártás folyamatában magában nem abszorbeálnak vizet a legkülönbözőbb hőmérsékletű és nedvességtartalmú környezetben sem, továbbá az említett gyártási folyamat minden fázisában – különös tekintettel az őrlésre – stabilabbnak bizonyultak az (Ia) és (Ib) vegyületeknél, amellet kapszula, draszté vagy tabletta formájában, különböző hőmérsékleten és különböző nedvességtartalmú térben tárolva, szintén sta-

bilabbnak találtattak. Mindezekben túlmenően megállapítást nyert, hogy az új kristályformájú anyagok 5-HT receptor antagonistá hatást mutatnak.

A találmány tárgya tehát eljárás a (II) általános képletű vegyületek – a képletben R jelentése hidrogénatom vagy etilcsoport – és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A (IIa) és (IIb) vegyületeket a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő (I) általános képletű vegyületet szabad bázis formájában feloldjuk (60–75 °C-on, 5–15% víztartalmú vizes alkoholban, majd az oldatba bevezetjük a pH = 2 beállításához szükséges mennyiségű, gázhalmazállapotú hidrogén-kloridot, ezután az oldatot megszűrjük, és a szűrletet szobahőmérsékletre hűtjük.

A találmány szerinti eljárás egyik előnyös kiviteli módjának megfelelően a (IIa) vegyületet úgy állítjuk elő, hogy oldószerként 85%-os vizes etanolt használunk. A kikristályosodott (IIa) vegyületet vákuumszűrővel különíthetjük el és kevés vizes etanollal mossuk.

A (IIb) vegyület előállítása során oldószerként előnyös 95%-os vizes izopropil-alkoholt alkalmazni, a szűrést ez esetben is végezhetjük szívatással és a kristályokat kevés vizes izopropil-alkohollal mossuk.

Az így kapott (IIa) vagy (IIb) vegyületet vákuumban, szobahőmérséklettől 60 °C-ig terjedő tartományban, legelőnyösebben 40 °C-on és 13,3 Pa (0,1 mmHg) nyomáson száríthatjuk meg. Ilyen körülmények között 24 óra alatt a termék víztartalmában észrevehető csökkenés nem mutatkozik. A víztartalmat bármely szokásos módszerrel, például Karl Fischer szerint határozhadjuk meg.

A találmány szerint a (IIa) és (IIb) vegyületeket még egyszerűbben előállíthatjuk oly módon, hogy az (Ia) vagy (Ib) vegyületet – amely tehát hidroklorid-só, de vízmentes formában – forró, vizes etanolban, célszerűen 85%-os vizes etanolban, illetve az (Ib) vegyület esetében előnyösen forró 95%-os vizes izopropil-alkoholban feloldjuk, majd az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni. A kivált kristályokat – ez most már ebben a formában a (IIa), illetve (IIb) vegyület kristályos alakja – szűrőre gyűjtjük leszívatjuk, majd a továbbiakban a fent leírtak szerint járunk el.

A találmány szerinti eljárás egy további változataként a (IIa) és (IIb) vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy a megfelelő (I) általános képletű vegyületet bázis formájában valamilyen vízmentes, forró alkoholban, például vízmentes etanolban, illetve – ha a képletben R jelentése etilcsoport – vízmentes izopropil-alkoholban oldjuk, majd a szűrt oldathoz 37%-os vizes sósavat adunk. A (IIa) vagy (IIb) vegyület kivált kristályait ezután szűrőre visszük, leszívatjuk, majd a továbbiakban a fent leírt módon kezeljük.

A találmány szerint a (IIa) és (IIb) vegyületek előállítására egy még további lehetőség is rendelkezésünkre áll, amikor is úgy járunk el, hogy az (Ia) vagy (Ib) vegyületet megnövelt nedvességtartalmú környezet hatásának tesszük ki, például levegőn vagy nitrogéngáz alatt, szobahőmérsékleten vagy magasabb, de 40 °C-ot meg nem haladó hőmérsékleten, előnyösen azonban

szobahőmérsékleten. A vízfelvételhez szükséges időtartam főleg a kiindulási vegyület kristályainak méretétől függ, valamint a környezet relatív nedvességtartalmától függően változhat, a folyamatot akkor tekintjük befejezettnek, amikor az anyag tömegének növekedése megáll. A víztartalom meghatározására kényelmes módszer a Karl Fischer-féle meghatározás, ami szerint a (IIa) vegyület víztartalma $5,07 \pm 0,5\%$, a (IIb) vegyületé $4,70 \pm 0,5\%$, és ez pontosan megfelel az 1 molekula vízzel képzett addíciós vegyület víztartalmának.

Az (I) általános képletű vegyületeket szabad bázis formájában, amelyek adott esetben a (IIa) és (IIb) vegyületek előállításának kiindulási anyagai könnyen megkaphatjuk az EP 309 423 számú szabadalmi leírás 16.; illetve 14. példáiban megadottak szerint eljárva.

A (IIa) és (IIb) vegyületek az (Ia) és (Ib) vegyületek 1 molekula vízzel képzett, kristályos addíciós vegyületei, másképpen monohidrátjai amelyek eltérő fizikokémiai tulajdonságokkal bírnak, és definiált kémiai összetételük, illetve kristályszerkezetük van. A (IIa) és (IIb) vegyületeknél a vízmolekulák erős kötődéssel beépülnek a kristályrácsba, és pedig mindig olyan arányban, hogy 1 hatóanyag-molekulára 1 vízmolekula jut.

A (IIa) és (IIb) vegyületek analitikai jellemzését különböző módszerekkel végezhetjük, ilyenek például az elemanalízis, a differenciál „scanning” kalorimetria (DSC), a termogravimetria (TG), az infravörös spektroszkópia (IR), valamint a porminta vagy egykristály röntgen-diffrakciós vizsgálata.

Differenciál „scanning” kalometria (DSC)

A vizsgálathoz használt berendezés egy Mettler TA 3000 System készülék, amelyhez egy TC 10A Processor és egy DSC elem tartozik. A bemérés 3,5 mg. a mintát a szabványos alumíniumtégelybe helyezzük, és egy peremes fedővel, amelyen három kicsi lyukat készítnünk, a tégelyt lezárjuk.

Ila vegyület

A mintát 40 ml/perc sebességgel áramló nitrogén-gázban hevítjük 30°C -ról indulva, a végső hőmérséklet 320°C , a felfűtés sebessége $10^\circ\text{C}/\text{perc}$. A Ila vegyület a kristályvíz elvesztésének megfelelően 110°C és 160°C között endoterm csúcsot ad, ezt követi egy exoterm csúcs, ami a kristályszerkezet átrendeződésének tulajdonítható. Az anyag végül 295°C -on megolvad.

Ilb vegyület

A (IIb) vegyület kristályainak hevítése – 40 ml/perc sebességgel áramló nitrogén-gázban, 30°C -tól 270°C -ig, $10^\circ\text{C}/\text{perc}$ sebességgel felfűtve a készüléket – a kristályvíz elvesztéséhez vezet 70°C és 160°C között, 150°C -nál mutatva a legélesebb változást. Ez a folyamat az 1. ábrán látható endoterm csúcs formájában figyelhető meg, és hiányzik a megfelelő vízmentes forma, az (Ib) vegyület termogramjáról. Az anyag végül 245°C -on megolvad.

Termogravimetria TG

A vizsgálathoz használt berendezés egy Mettler TA

3000 System készülék, amelynek a tartozékai: egy TC 10-A Processor, egy TG 50 kemence és egy M3 mérleg. A vizsgálati anyagból 10 mg-ot mérünk be, és a mintát szabványos alumíniumtégelybe helyezzük.

Ila vegyület

A felfűtést 200 ml/perc sebességgel áramló nitrogén-gázban végezzük, az induló hőmérséklet 25°C , a végső hőmérséklet 295°C . A felfűtés sebessége $10^\circ\text{C}/\text{perc}$. A (IIa) vegyület tömegvesztése egybeesik a kristályvíz elvesztését jelentő csúccsal, és $5,2\%$ -ot tesz ki, ami jó egyezést mutat az elméletileg számított $5,07\%$ értékkel, ez felel meg ugyanis az 1 molekula vízzel képzett addíciós vegyület, azaz a monohidrát víztartalmának.

Ilb vegyület

A hevítést 200 ml/perc sebességű nitrogén-gáz áramában végezzük. A felfűtés 25°C -ról indul, a sebessége $10^\circ\text{C}/\text{perc}$, és a végső hőmérséklet 255°C . A (IIb) vegyület tömegvesztése időben ugyancsak egybeesik a kristályvíz elvesztésével, mennyiségileg $4,62\%$, ami nagyon jó egyezést mutat az 1 molekula vízzel képzett addíciós vegyület, azaz a monohidrát víztartalmából elméletileg számított értékkel, ez pontosan $4,70\%$.

Infravörös spektroszkópia

Az (Ia), (Ib), (IIa) és (IIb) vegyületek infravörös spektrumait Perkin-Elmer Mod 298 infravörös spektrofotométerrel vettük fel. A vegyületeket szilárd anyagként, nylonban diszpergált formában vizsgáltuk.

A (IIa) vegyület infravörös spektrumában 3400 cm^{-1} -nél intenzív sáv látható, amely megfelel a víz hidroxicsoportjai vegyértékrezgésének, és ez a sáv az (Ia) vegyület infravörös spektrumából hiányzik. Különbségek láthatók még a két spektrumban a csúcsok alakját vagy relatív intenzitását illetően 2600 , 1430 – 1390 , 1350 , 1240 , 1170 , 1110 , 1050 , 1000 – 900 és 850 – 750 cm^{-1} -nél.

Ezek az adatok azt mutatják, hogy az (Ia) és (IIa) vegyületek ugyanazon anyagnak a különböző kristályformái (lásd a 2. ábrát).

A (IIa) vegyület infravörös színeképében 3500 cm^{-1} -nél jelenik meg egy intenzív sáv, amely a víz hidroxicsoportjainak vegyértékrezgéseiből következik, és ez a sáv szinte elhanyagolható az (Ib) vegyület spektrumában. A csúcsok alakját vagy relatív intenzitását illetően a két spektrum összehasonlításakor más eltéréseket is találunk, ezek helye: 2600 – 2500 , 1680 , 1630 , 1480 , 1400 – 1350 , 1300 – 1200 , 1160 – 1100 , 1060 , 1030 , 950 – 900 és hozzávetőlegesen 750 cm^{-1} . Az adatokból az látható, hogy az (Ib) és (IIb) vegyületek ugyanazon anyagnak különböző kristályformái.

Röntgen-pordiffrakciós vizsgálat

A vizsgálatokat Philips PW 1800/10 diffraktométerrel végeztük amelyet egy Digital Mikrovax 2000, a Philips APD 1700 programra installált számítógéppel kapcsolunk össze. A készülék főbb jellemzői, illetve a beállított paraméterek a következők voltak:

Goniométer (irányszögmérő) –
 mérési tartomány: $2^{\circ} 5' 2''$
 pontosság: $0,001^{\circ}$
 mérési sebesség: $0,02^{\circ}/\text{sec}$
 mérési üzemmód: folyamatos
 az analízis ideje: 40 perc

Rések –
 redőnyös rések (soller slits)
 automatikus divergencia rések (ADS)
 fogadó rés: 0,3 mm
 detektor rés: 0,8 mm

Sugárforrás –
 típuscso: Cu (long fine focus)
 hullámhossz (λ): $K_1 = 1,54060 \text{ \AA}$, $K_2 = 1,54439 \text{ \AA}$

Generátor –
 nagyfeszültség: 40 kV
 csőáram: 20 mA
 kV és mA stabilizáció: 0,0005% a hálózati ingadozás%-ra vetítve

Általános –
 a besugárzott minta hossza: 10 mm
 monokromátor: grafitkristály
 proporcionális detektor
 időállandó: 2

A főbb csúcsok jellemző paramétereit, azaz a diffrakció szögét (fok), az interplanáris térközt (D), az abszolút intenzitást és a relatív intenzitást az 1. és 2. táblázatban adjuk meg. Az (Ia) és (IIa) vegyületek közötti különbség különösen nyilvánvalóan megmutatkozik, ha összehasonlítjuk a 6,13 és 17,6–20 fokos diffrakciós szögekhez tartozó csúcsokat az (Ia) vegyületnél, a 8,15, 16,8, 21, 26,1 és 26,3 fokos diffrakciós szögekhez tartozó csúcsokkal a IIa vegyületnél (lásd a 4. ábrát).

1. táblázat
 Az Ia vegyület adatai:

A csúcs száma	Diffrakciós szög (fok)	D térköz (Δ)	Csúcsintenz. (beütésszám)	I/I _{max} (%)
1.	6,6425	13,2961	2440.	51,26
2.	7,0300	12,5641	23.	0,48
3.	11,3150	7,8138	98.	2,06
4.	13,2800	6,6617	4761.	100,00
5.	15,0550	5,8801	31.	0,66
6.	16,5550	5,3505	388.	8,15
7.	16,9550	5,2252	76.	1,59
8.	17,6150	5,0309	1037.	21,78
9.	18,3100	4,8414	376.	7,91
10.	18,7525	4,7282	1576.	33,10
11.	19,3500	4,5835	1892.	39,74
12.	19,6425	4,5159	234.	4,92
13.	19,9525	4,4464	102.	2,14
14.	20,4825	4,3326	467.	9,80
15.	2,5450	4,1212	380.	7,99

	A csúcs száma	Diffrakciós szög (fok)	D térköz (Δ)	Csúcsintenz. (beütésszám)	I/I _{max} (%)
5	16.	21,9850	4,0397	471.	9,89
	17.	22,7725	3,9018	751.	15,77
	18.	23,1850	3,8333	207.	4,36
10	19.	23,6150	3,7645	480.	10,07
	20.	24,8125	3,5854	292.	6,14
	21.	25,3800	3,5065	222.	4,66
15	22.	25,7275	3,4599	219.	4,60
	23.	26,2050	3,3980	713.	14,97
	24.	26,7125	3,3346	790.	16,58
20	25.	26,9050	3,3111	369.	7,74
	26.	27,4925	3,2417	188.	3,94
	27.	27,8325	3,2029	250.	5,24
25	28.	28,1550	3,1669	353.	7,42
	29.	28,7925	3,0982	144.	3,02
	30.	29,2775	3,0480	299.	6,29
30	31.	29,4950	3,0260	306.	6,43
	32.	30,1225	2,9644	121.	2,54
	33.	31,1900	2,8653	102.	2,14
35	34.	31,6225	2,8271	266.	5,58
	35.	31,9350	2,8002	346.	7,27
	36.	32,3500	2,7652	219.	4,60
40	37.	33,1125	2,7032	317.	6,65
	38.	33,5750	2,6670	590.	12,40
	39.	34,4900	2,5983	353.	7,42
45	40.	35,0025	2,5615	506.	10,63
	41.	35,7225	2,5115	303.	6,36
	42.	36,8525	2,4370	204.	4,30
50	43.	37,1650	2,4172	310.	6,51
	44.	38,0900	2,3606	228.	4,79
	45.	39,2350	2,2943	144.	3,02
55	46.	39,7675	2,2648	159.	3,33
	47.	40,5000	2,2255	172.	3,60
	48.	41,2575	2,1864	166.	3,50
60	49.	42,4050	2,1299	121.	2,54
	50.	43,1425	2,0952	151.	3,18
	51.	44,6975	2,0258	237.	4,98
	52.	45,1750	2,0055	121.	2,54
	53.	46,5625	1,9489	117.	2,45
	54.	47,6750	1,9060	202.	4,24
	55.	48,3575	1,8807	259.	5,44
	56.	49,4600	1,8413	177.	3,73

2. táblázat
A IIa vegyület adatai:

A csúcs száma	Diffrakciós szög (fok)	D térköz (Å)	Csúcsintenz. (beütésszám)	I/I _{max} (%)
1.	7,6775	11,5058	40.	1,88
2.	8,2700	10,6828	1505.	71,46
3.	10,2450	8,6274	36.	1,71
4.	11,1675	7,9167	76.	3,59
5.	13,0450	6,7812	751.	35,63
6.	13,9225	6,3557	106.	5,04
7.	14,1635	6,2485	164.	7,78
8.	14,9850	5,9074	1018.	48,30
9.	15,9525	5,5512	190.	9,04
10.	16,0700	5,5109	231.	10,97
11.	15,8750	5,2498	2107.	100,00
12.	19,1650	4,6273	392.	18,61
13.	19,2575	4,6053	388.	18,42
14.	19,9475	4,4475	310.	14,70
15.	20,8125	4,2646	1998.	94,84
16.	22,0550	4,0271	306.	14,54
17.	22,2300	3,9958	335.	15,90
18.	22,5475	3,9402	454.	21,53
19.	23,0250	3,8596	35.	1,65
20.	23,7750	3,7395	67.	3,19
21.	24,3300	3,6554	400.	18,99
22.	25,7500	3,4570	207.	9,84
23.	26,1500	3,4050	1505.	71,46
24.	26,3450	3,3802	2098.	99,56
25.	27,2225	3,2732	655.	31,11
26.	27,4725	3,2440	1089.	51,69
27.	29,5325	3,0223	74.	3,51
28.	29,9775	2,9784	234.	11,11
29.	30,1725	2,9596	324.	15,38
30.	30,5650	2,9225	190.	9,04
31.	31,4925	2,8385	650.	30,86
32.	32,3725	2,7633	380.	18,05
33.	32,5925	2,7452	462.	21,94
34.	32,9925	2,7128	128.	6,06
35.	33,5200	2,6713	146.	6,95
36.	33,9450	2,6388	412.	19,56
37.	34,8125	2,5750	784.	37,21
38.	36,3250	2,4712	182.	8,65
39.	36,7950	2,4407	210.	9,98
40.	37,1375	2,4190	306.	14,54
41.	38,5925	2,3310	900.	42,72
42.	39,0700	2,3036	161.	7,66

5

10

15

A csúcs száma	Diffrakciós szög (fok)	D térköz (Å)	Csúcsintenz. (beütésszám)	I/I _{max} (%)
43.	40,1000	2,2468	193.	9,17
44.	40,6450	2,2179	458.	21,74
45.	42,5125	2,1247	121.	5,74
46.	43,2675	2,0894	90.	4,28
47.	45,2500	2,0023	177.	8,40
48.	46,3950	1,9556	114.	5,43
49.	47,1150	1,9273	324.	15,38
50.	47,9125	1,8971	146.	6,95
51.	48,9800	1,8582	299.	14,21
52.	49,9000	1,8261	210.	9,98

20

A röntgen-pordiffrakciós vizsgálatok adatai továbbá azt támasztják alá, hogy az (Ib) és (IIb) vegyület szintén két különböző kristálmódosulatként felel meg.

Egykristály röntgendiffrakciós vizsgálata

A vizsgálatot a (IIa) vegyület hasáb alakú kristályával végeztük, amelynek a méretei: $0,41 \times 0,23 \times 0,08$ mm. A készülék grafit monokromátorral felszerelt Philips PW 1100 diffraktométer. A rácsparaméterek meghatározását 48 beállítás ($2^\circ < 2\theta < 25^\circ$) adataiból Philips LAT program segítségével végeztük.

A vizsgálat során a fontosabb kísérleti paraméterek a következők voltak: -2 üzemmód, mérési sebesség $0,05 \text{ sec}^{-1}$, mérési szélesség $2,0^\circ$, tartomány $2-22^\circ$. Minden 180 percben három standard beállítás, az átlagos intenzitás eltérés 1,5%, a maximális intenzitás eltérés 2,6%. 4201 független adat [$-11 \leq h \leq 11$; $12 \leq k \leq 12$; $1 \leq l \leq 14$], max ($\sin \theta / \lambda = 0,53 \text{ Å}^{-1}$); 2085 egyedi beállítás, 1186 esetben $I > 3$ (I). A szerkezet kijelölését közvetlen módszerrel (MULTAN 80, XANADU) végeztük. Az ábrák ORTER II programmal készültek.

A vizsgált (IIa) vegyületnél (tapasztalati képlet = $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$; molekulatömeg = 354,84) a kristályok monoklin P21/c elemi cellából állnak, $a = 11,668 \text{ Å}$, $b = 11,714 \text{ Å}$, $c = 13,672 \text{ Å}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 114,83^\circ$, $\gamma = 90^\circ$. A kristályos (IIa) képletű vegyület esetében a vízmolekulák a kristályrács jól meghatározható helyét foglalják el, és hidrogénhidkötéssel a benzimidazolgyűrű szubsztituátlan nitrogénatomjához vannak kötve, sőt, ugyanazon vízmolekula két másik hatóanyag-molekula két kloridionjához is kapcsolódik.

A (IIb) vegyület jellemzői a következők
Tapasztalati képlet = $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$; molekulatömeg = 382,9; izopropil-alkoholból kapott tű alakú kristály, amelynek a méretei: $0,1 \times 0,1 \times 0,55$ mm; monoklin P21/c elemi cella, $a = 13,869(2) \text{ Å}$, $b = 16,449(2) \text{ Å}$, $c = 8,550(1) \text{ Å}$, $\alpha = 97,64(1)^\circ$, $\beta = 103,1(5)^\circ$, $\gamma = 103,1(5)^\circ$, $V = 1933,1(5) \text{ Å}^3$, $Z = 4$, $d_{\text{számított}} = 1,316 \text{ g/cm}^3$.

A zárójelben álló számok a statisztikai szórást jelentik az utolsó számra vonatkozóan. A kristály sűrűségét széntetraklorid és benzol elegyében határoztuk meg, a kapott érték: $1,313 \text{ g/cm}^3$.

A nedvesség felvételével és leadásával kapcsolatos vizsgálatok

A szorpciós izotermák meghatározását higrosztátban végeztük. A mintákat meghatározott időközönként mértük. A higrosztát légterét, ahová az (Ia), (Ib), (IIa) és (IIb) vegyületek mintáit elhelyeztük, előzőleg gondosan kondicionáltuk, és a megfelelő sók telített oldatának segítségével az alábbi értékeken tartottuk:

lítium-klorid –	relatív légnedvesség 11,3%, hőmérséklet 25 °C:
	relatív légnedvesség 11,2%, hőmérséklet 37 °C:
magnézium-nitrát –	relatív légnedvesség 52,8%, hőmérséklet 25 °C:
	relatív légnedvesség 49,2%, hőmérséklet 37 °C:
nátrium-klorid –	relatív légnedvesség 75,3%, hőmérséklet 25 °C:
	relatív légnedvesség 74,8%, hőmérséklet 37 °C:
kálium-nitrát –	relatív légnedvesség 93,7%, hőmérséklet 25 °C:
	relatív légnedvesség 90,0%, hőmérséklet 37 °C:

A kísérlet végeztével, amikor a nedvesség leadása és felvétele egy ciklus végeztével egyensúlyba került, vagyis a hiszterézis hurok bezárult vékonyréteg-kromatográfiás, illetve nagynyomású-folyadékkromatográfiás analízissel vizsgáltuk a mintában található esetleges bomlástermékeket, valamint differenciál „scanning” kalorimetriás, illetve termográfias vizsgálatokkal meghatároztuk az egyes anyagminták fizikai állapotát és víztartalmát.

A 3. táblázatban az (Ia) és (IIa) vegyületekkel kapott vizsgálati eredményeket adjuk meg. Az adatokból kiolvasható, hogy a (IIa) vegyület az adott hőmérsékleten és az adott relatív nedvességtartalom mellett tárolva stabilnak bizonyult, míg az (Ia) vegyület kifejezetten nedvszívónak mutatkozott. A kísérleti eredményekből arra következtethetünk, hogy a (IIa) vegyület a környezet nedvességtartalmára vonatkozó minden különösebb korlátozás nélkül tárolható.

3. táblázat

Időtartam	Ia vegyület		IIa vegyület	
	Relatív légnedvesség		Relatív légnedvesség	
	75%	94%	75%	94%
Szobahőmérséklet				
2 h	0,68	1,28	5,46	5,4
4 h	0,74	1,92	5,43	5,53
6 h	0,78	2,41	5,37	5,51
1 d	1,25	5,33	5,41	5,49
4 d	2,54	5,39	5,42	5,44
8 d	3,50	5,39	5,36	5,48
20 d	4,59	5,40	5,41	5,49
40 d	4,95	5,42	–	–

Időtartam	Ia vegyület		IIa vegyület	
	Relatív légnedvesség		Relatív légnedvesség	
	75%	94%	75%	94%
37 °C				
2 h	0,34	1,93	5,80	5,49
4 h	0,39	3,41	5,75	5,47
6 h	5,59	4,68	5,79	5,53
1 d	1,95	5,04	5,75	5,50
5 d	5,09	5,06	5,80	5,49
9 d	5,13	5,06	5,76	5,48
15 d	5,13	5,04	5,80	5,48

A (IIa) vegyület normális körülmények között tárolva nem változik a hatóanyag-tartalommal illetően, és e tekintetben különbözik az (Ia) vegyülettől, amely ugyanolyan körülmények között tárolás közben különböző mennyiségű vizet vesz fel, és a felvett víz mennyiségétől függően a hatóanyag-tartalma különböző lehet. A vegyület nedvszívó tulajdonsága befolyással lehet a hatóanyag-tartalomra a tablettakészítésnél is, illetve közvetlenül azt követően, amiben szerepe lehet annak a ténynek, hogy a tablettázás folyamán az anyag a normális környezeti hatásoknak van kitéve, és ezek a hatások eredményezhetik a nedvesség abszorpcióját. Nyomatékosan fel kell hívunk a figyelmet a 4. táblázat adataira, amelyek az (Ia) és (IIa) vegyület tablettázásakor a művelet megkezdése előtt, a művelet közben, az alkotórészek összekeverésének a fázisában (a), valamint a művelet befejezését követően (b) mért víztartalmat mutatják, és amely adatokból kitűnik, hogy az (Ia) vegyület esetében a víztartalom folyamatosan növekszik.

4. táblázat
Nedvességtartalom*

	(Ia) vegyület	(IIa) vegyület
A művelet kezdetekor	0,62%	4,90%
A művelet közben (a)	0,66%	4,90%
A művelet végeztével (b)	1,02%	4,90%

* az (Ia) képletű vegyület tömegének százalékában kifejezve

Az egyes tabletták hatóanyag-tartalmát tehát sokkal könnyebb reprodukálhatóan a kívánt értékre beállítani, ha a (IIa) vegyületet használjuk alapanyagként az (Ia) vegyület helyett.

Az 5. táblázat adataiból azt állapíthatjuk meg, hogy az (IIa) vegyület esetében a víztartalmat nem befolyásolják külső feltételek, még akkor sem következik be lényeges változás, ha egészen szélsőségesen száraz környezetben, 37 °C-on, 11%-os relatív nedvességtartalmú légtérben tároljuk az anyagot. Eltérően tehát az (Ia) vegyülettől, a (IIa) vegyület tárolása és feldolgozása teljesen problémamentes, a minősége és a hatóanyag-tartalma azonos marad akkor is, ha a körülményeket széles határok között változtatjuk, ami kifeje-

zetten a (IIa) vegyület fizikai stabilitásának köszönhető, és a vegyület egyik nagyon előnyös tulajdonságaként kell elkönyvelnünk.

5. táblázat

Az IIa vegyület tárolása 37 °C-on, 11,2%-os relatív nedvességtartalmú légtérben:

Időtartam	Víz-tartalom ^{a)}
0	5,26
2 óra	5,32
4 óra	5,31
6 óra	5,31
21 nap	5,29

a) az Ia vegyület tömegének százalékában kifejezve

A 6. táblázatban egy olyan kísérletből származó összehasonlító adatokat találunk az (Ib) és (IIb) vegyületek víztartalmára vonatkozóan, amikor az anyagmintákat különböző relatív légnedvesség mellett tároltuk, és az adatokból azt állapíthatjuk meg, hogy míg a (IIb) vegyület stabilnak bizonyult az (Ib) vegyület éppen ellenkezőleg, erősen nedvszívó tulajdonságával hívta fel magára a figyelmet.

6. táblázat

Az anyagminták víztartalma tárolás közben:

Időtartam	Ib vegyület		IIb vegyület	
	Relatív légnedvesség	Relatív légnedvesség	Relatív légnedvesség	Relatív légnedvesség
	49,2%	74,8%	49,2%	74,8%
37 °C				
0	1,13	1,13	5,00	5,00
2 h	2,18	41,99	5,03	5,05
4 h	2,58	4,93	5,04	5,05
6h	3,01	4,97	5,00	5,07
1d	4,07	4,90	5,00	5,07
4 d	4,81	4,92	5,04	5,07
10 d	4,82	4,85	4,95	4,97
30 d	4,81	4,81	5,02	5,00

Levonhatjuk tehát a vizsgálat eredményéből azt a következtetést, hogy a (IIb) vegyület tárolása során nincs szükség különleges óvintézkedésekre, amelyek meggátolnák, hogy az anyag a környezeti nedvesség hatásának legyen kitéve. A (IIb) vegyület minősége és hatóanyag-tartalma a tárolás során változatlan marad – tárolás alatt itt a normális körülményeket értjük –, míg az (Ib) vegyület ugyanilyen körülmények között vizet vesz fel, ezért a hatóanyag-tartalma a felvett víz mennyiségétől függően más és más lehet.

A 7. táblázatban arra nézve találunk adatokat, hogy a (IIb) vegyület víztartalmát nem befolyásolják a külső körülmények, még akkor sem, ha szélsőségesen száraz, mintegy 11%-os relatív nedvességtartal-

mú térben 37 °C-on tároljuk az anyagot. Eltérően tehát az (Ib) vegyülettől, a (IIb) vegyület stabilnak bizonyult és a hatóanyag-tartalma azonos maradt széles határok között változó körülmények között is, ami a vegyület fizikai stabilitására utal, és ezt az anyag rendkívül előnyös tulajdonságaként kell értékelni, mivel teljesen problémamentes tárolást és feldolgozást tesz lehetővé.

7. táblázat

A (IIb) vegyület tárolása 37 °C-on 11,2% relatív légnedvesség mellett:

Időtartam	Víz-tartalom ^{a)}
0	5,02
1 óra	5,00
2 óra	4,85
4 óra	4,80
6 óra	4,70
6 nap	4,70

a) az (Ib) vegyület tömegének százalékában kifejezve

A hatóanyag őrlésével és különböző gyógyszerformáknál a hatóanyag-tartalom egyöntetűségével kapcsolatos vizsgálatok

Az őrléshez egy kör alakú szitával felszerelt FRITSCH Puerisette 14 Rotor Speed Mill készüléket használtunk. A szita trapéz formájú nyílásainak lyukmérete 0,080 mm volt. A mintát 20 000 fordulat/perc sebességnél egymást követően kétszer átengedtük a berendezésen, majd vékonyréteggromatográfiás és nagynyomású-folyadékromatográfiás analízissel az esetleges bomlástermékek keletkezését, differenciál „scanning” kalorimetriával az anyag fizikai állapotát, termogravimetriás módszerrel a víztartalmat végül a higany-porozimetriás eljárással (Mercury Intrusion Porosimetry) a szemcseméret eloszlást vizsgáltuk. A megőrölt anyagmintából azonfelül alacsony, 0,5 mg hatóanyag-tartalmú kapszulát és tablettát állítottunk elő, közvetlen összekeveréssel, illetve közvetlen préseléses eljárással.

Az elkészített szilárd gyógyszerformák hatóanyag-tartalmának egyöntetűségét úgy vizsgáltuk, hogy meghatároztuk legalább 10 kapszula vagy tablettá hatóanyag-tartalmát. A formulázást akkor ítéltük megfelelőnek, ha a hatóanyag-tartalom ingadozását mutató együtthatót 15%-nál kisebbnek találtuk

A (IIa) vegyület az (Ia) vegyülethez képest meglepően stabilnak mutatkozott őrlés közben. A 20 000 fordulat/perc rotorsebességnél végzett őrlést követően a megőrölt anyagot megvizsgálva azt találtuk, hogy az (Ia) vegyület 0,65%, a (IIa) vegyület pedig 0,0% bomlásterméket tartalmaz, míg a higany-porozimetriális analízissel meghatározott szemcseméret-csökkenés amely talán a legfontosabb mutató az őrlés hatékonyságát tekintve, mindkét anyag esetében hozzávetőlegesen azonos volt.

A (IIa) vegyület az őrlés folyamán tapasztalt stabili-

tását szintén jelentős előnyként kell értékelnünk az (Ia) vegyülettel szemben, mivel így a gyógyszerkészítményben a hatóanyag sokkal finomabb formában lehet jelen anélkül hogy számottevő bomlástermék megjelenésével kellene számolnunk.

A (IIb) vegyületet az (Ib) vegyülettel azonos stabilitásúnak találtuk az őrlési művelet során, amikor magát az őrlés a higany-porozimetriás analízissel meghatározott szemcseméret-csökkenésből megállapíthatóan – ez ugyanis erre nézve a legfontosabb paraméternek tekintendő – ugyanolyan intenzitással és hatékonysággal végeztük.

A (IIb) vegyületnek az őrlés során megnyilvánuló nagyobb fizikai stabilitása – ugyanis a (Ib) vegyületnél a nedvességtartalmat 0,87% és 2,32% közöttinek találtuk, míg a (IIb) vegyületnél ez az érték minden esetben változatlanul 4,8% volt – lényeges előnyt biztosít az (Ib) vegyülettel szemben, mivel így a gyógyszerkészítményben a hatóanyag jobb minőségben, finomabb formában lehet jelen, és elkerülhetjük a változó víztartalomtól adódó problémákat.

Az elkészített tablettában vagy kapszulában a (IIa) és (IIb) vegyületek különböző körülmények között történt hosszabb tárolás alatt stabilabbnak bizonyultak, mint az (Ia), illetve (Ib) vegyület. A (IIa) vegyületre vonatkozóan adatokat találunk a 8., 9. és 10. táblázatokban, amelyek éppen ezt a nagyobb stabilitást bizonyítják.

A gyógyszerkészítményekben a hatóanyag stabilitásáról információt szerezhetünk úgynevezett gyorsított stabilitási vizsgálatokkal, illetve valóságos, hosszú időtartamú stabilitási vizsgálatokkal. A gyorsított stabilitási vizsgálat során a készítményt különböző hőmérsékleten különböző relatív nedvességtartalmú környezet hatásának tesszük ki meghatározott ideig, és az így kapott eredményeket jelzés értékűnek tekintjük a készítmény normális tárolási körülmények között várható stabilitására vonatkozóan. A valóságos hosszú idejű stabilitási vizsgálat során a készítményt a normális környezetnek megfelelő hőmérsékleten és relatív légnedvesség mellett tároljuk. Mindkét esetben, tehát a gyorsított vizsgálat során is, és a valódi, hosszú idejű tárolás folyamán is a (IIa) és (IIb) vegyületeket stabilabbnak találtuk, mint az (Ia) és (Ib) vegyületeket.

8. táblázat

Gyorsított stabilitási vizsgálat

	A bomlástermékek mennyisége	
	Ia vegyület	IIa vegyület
1 hónap 55 °C-on (*)	2,0%	0,5%
3 hónap 55 °C-on	3,2%	1,6%

(*) H. Leven Berger [Pharm. Act. Helv. 50. 88-91 (1975)] szerint ez megfelel 2 év tárolásnak szobahőmérsékleten.

A tablettákat és kapszulákat előformázott, PVC/PVDC műanyagból készült alumíniumfóliával lezárt gyógyszeres dobozokba csomagoltuk.

9. táblázat

Gyorsított stabilitási vizsgálat

	A bomlástermékek mennyisége	
	Ia vegyület	IIa vegyület
3 hónap, 40 °C, 75% relatív légnedvesség(*)	0,8%	0,5%
6 hónap, 40 °C, 75% relatív légnedvesség	1,7%	1,0%

(*) A „Guidelines for Stability Studies for Human Drugs and Biologics” (1987; USA/FDA) szerint ez megfelel 2 év tárolásnak szobahőmérsékleten.

A tablettákat és kapszulákat előformázott, PVC/PVDC műanyagból készült alumíniumfóliával lezárt gyógyszeres dobozokba csomagoltuk.

10. táblázat

Valóságos, hosszú időtartamú stabilitási vizsgálat

	A bomlástermékek mennyisége	
	Ia vegyület	IIa vegyület
3 hónap, 40 °C-on	0,6%	0,4%
6 hónap, 30 °C, 70% relatív légnedvesség	0,5%	0,1%
6 hónap, 40 °C-on	1,1%	0,6%

A tablettákat és kapszulákat előformázott, PVC/PVDC műanyagból készült, alumíniumfóliával lezárt gyógyszeres dobozokba csomagoltuk.

A vizsgálatok eredményeiből levonhatjuk azt a következtetést is, hogy a (IIa) és (IIb) vegyületekből előállított gyógyszerkészítmények csomagolásához a szokványos anyagok alkalmasak, nincs szükség filmbevonatra vagy más speciális anyagokra, amelyek szerepe a gyógyszerkészítésben éppen az, hogy általuk megóvjuk a széteséstől vagy bomlástól a higroszkópos, illetve kevésbé stabil hatóanyagokat tartalmazó készítményeket.

A találmány tárgya továbbá, amint azt már a bevezetőben is említettük, eljárás gyógyszerkészítmények – itt jegyezzük meg, hogy elsősorban a szisztémás kezeléshez alkalmas, de kiváltképpen az orálisan adható készítményeket tartjuk előnyösnek – előállítására, amelyek hatóanyagként a (IIa) vagy (IIb) vegyületek valamelyikének terápiásan hatékony mennyiségét tartalmazzák gyógyszerészeti vivő-, hígító és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

A találmány szerint a gyógyszerkészítmények előállítása valamely ismert és a gyógyszerkészítésben általánosan alkalmazott technológiai lépéseket – ilyen például az összekeverés, a granulálás, a tabletázás vagy a filmbevonat készítése – magában foglaló eljárással történhet. Például orális beadásra szánt készítmények előállítása során úgy járhatunk el, hogy a (IIa) vagy (IIb) vegyületet egy vagy több

szilárd vivőanyaggal összekeverjük, granuláljuk, és esetleg gyógyszerészeti segédanyagokkal összedolgozva, a keverékből tablettákat vagy drázsémagokat préselünk, majd a drázsémagokat filmbevonattal látjuk el.

A tabletták készítéséhez használhatunk vivő-, illetve hígítóanyagként laktózt, mannitot, szorbitot és/vagy dikalcium-foszfátot, nedves kötőanyagként gabonakeményítőt, kukoricakeményítőt, metil-cellulózt, (hidroxipropil)-metil-cellulózt és poli(vinil-pirrolidon)-t, továbbá kívánt esetben a szétesést elősegítő anyagokat, például algininsavat vagy nátrium-alginátot, de alkalmasak lehetnek e célra például a keményítőféleségek, a cellulóz-származékok és a poli(vinil-pirrolidon).

Az egyéb gyógyszerészeti segédanyagok közül említhetjük például a síkosítóanyagokat, ilyen célra kolloid szilícium-dioxidot, talkumot, sztearinsavat, magnézium- vagy kalcium-sztearátot és/vagy polietilén-glikolt valamint ennek származékait használhatjuk.

A drázsémagokat különböző összetételű filmbevonattal láthatjuk el így például, ha a gyomorsavnak ellenálló bevonatot akarunk készíteni, akkor tömény cukoroldatot használunk, amely adott esetben gumiarabikumot, talkumot, poli(vinil-pirrolidon)-t, polietilén-glikolt és/vagy titán-dioxidot tartalmazhat, és erre a bevonatra kerül egy fedőréteg, amelyet alkalmas szerves esetleg vizes oldószerekkel viszünk fel, különböző cellulózvegyületekből például acetyl-cellulóz-ftaláttól, illetve akrilsav- és metakrilsav-kopolimerekből készült oldatokat alkalmazva. A felhasználható segédanyagok közül említhetjük még az ízjavító adalékokat és a színezőanyagokat.

Az orális beadásra szánt gyógyszerkészítmény a hatóanyagot tartalmazhatja például keményszelatinból készült kapszulában. A kapszula készítmény előállításához a (IIa) vagy (IIb) vegyületet hígítóanyagokkal, például laktózzal, cellulózzal vagy kalcium-foszfáttal, síkosítóanyagokkal, például talkummal vagy magnézium-sztearáttal, és/vagy a szétesést elősegítő szerekkel, például keményítőfélekkel, cellulózszármazékokkal vagy polimerekkel keverjük össze.

A (IIa) vagy (IIb) vegyületeket hatóanyagként tartalmazó lágyzselatin kapszula megfelelő vivőanyagai például a földimogyoró-olaj, a paraffinolaj a polietilén-glikol vagy propilén-glikol, valamint a hidrogénezett származékok oldatai.

A rektális gyógyszerkészítmények közül a legelterjedtebb a végbélkúp, amelynek összetevői a (IIa) vagy (IIb) vegyület a szokásos kúpalapanyagok, például kakaóvaj vagy más gliceridek.

A készítményeket célszerű olyan gyógyszerformában előállítani, amelyek a hatóanyag egységnyi dózisnak megfelelő mennyiségeit tartalmazzák. Egy-egy ilyen egységnyi dózisnak megfelelő gyógyszeradag rendszerint 0,1 és 20 mg közötti mennyiségű, előnyösen 0,2–15 mg hatóanyagot tartalmaz.

Az alábbiakban a találmányt példákon keresztül részleteiben is bemutatjuk, ezek a példák azonban nem jelenthetik az oltalmi kör korlátozását.

1. példa

Endo-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid-hidroklorid-víz (1/1) (IIa vegyület)

- 5 48 g (0,178 mol) endo-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidot, 60–70 °C-on keverés közben feloldunk 400 ml 85%-os vizes etanolban. A megszárt, tiszta, éles oldatba hidrogén-klorid-gázt vezetünk mindaddig, amíg savanyú pH-jú lesz, majd 2 napon át szobahőmérsékleten állni hagyjuk az elegyet. Két nap után a levált kristályokat szűrőre gyűjtjük, 50 ml 85%-os vizes etanollal mossuk, majd vákuumban, 40 °C-on, 24 órán át szárítjuk. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 43,5 g, a termék víztartalma Karl Fischer szerint mérve 5,04%, a számított víztartalom 5,08%. Az elemvizelés pontosan megegyezik a $C_{16}H_{20}N_4O_2 \cdot H_2O \cdot HCl$ tapasztalati képletre számított értékekkel.

2. példa

IIa vegyület

- 20 100 g (0,3 mol) endo-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1 H-benzimidazol-1-karboxamid-hidrokloridot 60–70 °C-on feloldunk 740 ml 95%-os vizes etanol és 87 ml víz elegyében. Szűrés után az éles, tiszta oldatot szobahőmérsékleten hagyjuk állni 2 napon át, majd a levált kristályokat kiszűrjük, 50 ml 85%-os vizes etanollal mossuk, végül vákuumban, 40 °C-on, két napon át szárítjuk. Az így kapott 30 65,5 g cím szerinti vegyület víztartalma Karl Fischer szerint meghatározva 4,99%, a számított víztartalom 5,08%. Az elemvizelés a $C_{16}H_{20}N_4O_2 \cdot H_2O \cdot HCl$ tapasztalati képletre számított értékkel megegyezik.

3. példa

IIa vegyület

- 35 5 g (0,0166 mol) endo-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1 H-benzimidazol-1-karboxamidot 60–70 °C-on feldolunk 40 ml vízmentes etanolban. Az oldathoz lassan hozzáadunk 3 ml 37%-os sósavat és 4 ml vizet, ezután a forró oldatot megsűrjük, két napon át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd a levált kristályokat kiszűrjük, 5 ml 85%-os vizes etanollal mossuk, végül vákuumban, 40 45 °C-on, 24 óra hosszáig szárítjuk. Az így kapott 3,6 g kristályos anyag a címben megnevezett vegyület, amelynek a víztartalma Karl Fischer szerint meghatározva 5,00%, a számított érték 5,08%. A termék elemvizelése megegyezik a $C_{16}H_{20}N_4O_2 \cdot H_2O \cdot HCl$ összegképletre számított értékekkel.

4. példa

Endo-3-etil-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid-hidroklorid-víz (1/1) (IIb vegyület)

- 55 10 g (30,4 mmol) endo-3-etil-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid bázist 65–75 °C-on keverés közben feloldunk 80 ml 95%-os vizes izopropil-alkoholban. A megszárt oldatba sósavgázt vezetünk mindad-

dig, amíg savanyú pH-júvá válik majd állni hagyjuk, amíg kikristályosodik a hidrokloridsó 1 mól vízzel képzett addíciós vegyülete. A kristályokat kiszűrjük, vizes izopropilalkohollal mossuk, majd 40 °C-on, vákuumban, 24 óra hosszáig szárítjuk. A termék tömege: 10,5 g; olvadáspontja: 244–245 °C; víztartalma Karl Fischer szerint 4,68%. Az elemanalízis pontosan megegyezik a $C_{18}H_{24}N_4O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ tapasztalati képletre számított értékekkel.

5. példa

IIb vegyület

15 ml izopropil-alkohol és 0,5 ml víz elegyében 65–75 °C-on melegítéssel feloldunk 1,5 g endo-3-etil-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid-hidrokloridot, majd a forró oldatot megsűrjük és hagyjuk magától lehűlni. A levált kristályokat szűrőre gyűjtjük, vizes izopropil-alkohollal mossuk, majd vákuumban, 40 °C-on, 24 óra hosszáig szárítjuk. Az így kapott 2,85 g kristályos termék 241–243 °C-on olvad, a víztartalma Karl Fischer szerint meghatározva 4,75%. Az elemanalízis adatai pontosan megegyeznek a $C_{18}H_{24}N_4O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ tapasztalati képletre számított értékekkel.

6. példa

IIb vegyület

240 g (0,73 mol) endo-3-etil-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidot keverés közben 65–75 °C-on feloldunk 2360 ml izopropil-alkoholban. Az oldatot megsűrjük, majd 125 ml 37%-os vizes sósavat adunk hozzá, azután állni hagyjuk. Állás közben a várt vegyület kristályai kiválnak az oldatból. A kristályokat kiszűrjük, 95%-os vizes izopropil-alkohollal mossuk, majd vákuumban, 40 °C-on, 24 óra hosszáig szárítjuk. A 243–245 °C olvadáspontú termék tömege 260 g, a Karl Fischer szerint meghatározott víztartalom 4,7%. Az elemanalízis adatai pontosan megegyeznek a $C_{18}H_{24}N_4O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ összegképletre számított értékekkel.

7. példa

Tabletta előállítása

Összetevők:

(IIa) vagy (IIb) vegyület	0,5 mg
Laktóz	140,8 mg
Kukoricakeményítő	36,0 mg
Kolloid szilícium-dioxid	1,8 mg
Magnézium-sztearát	0,9 mg

A tabletta elkészítése:

A (IIa) vagy (IIb) vegyületet, a laktózt és a kukoricakeményítőt összekeverjük, a homogén keveréket vízzel megnedvesítjük, majd a nedves masszát áttörjük egy szitán. A granulátumot tálcás szárítóban megsűrítjük, ismét átengedjük egy szitán, azután hozzákeverjük a kolloid szilícium-dioxidot és a magnézium-sztearátot, végül a keveréket 180 mg tömegű tablettákká préseljük. Minden egyes így kapott tabletta 0,5 mg hatóanyagot, azaz (IIa) vagy (IIb) vegyületet tartalmaz.

8. példa

Kapszula előállítása

Összetevők:

(IIa) vegyület	0,5 mg
5 Laktóz	227,1 mg
Kukoricakeményítő	58,0 mg
Kolloid szilícium-dioxid	2,9 mg
Magnézium-sztearát	1,5 mg

A kapszula elkészítése:

- 10 A (IIa) vegyületet összekeverjük a segédanyagokkal, a keveréket átengedjük egy szitán, majd megfelelő berendezésben homogenizáljuk. Az így kapott keveréket keményszelatinból készült kapszulákba töltjük, minden egyes kapszulába 290 mg-ot. Az így előállított kapszulas készítmény 0,5 mg (IIa) vegyületet tartalmaz kapszulánként.

9. példa

Kapszula előállítása

Összetevők:

(IIb) vegyület	5,0 mg
20 Laktóz	210,5 mg
Kukoricakeményítő	60,0 mg
Kolloid szilícium-dioxid	3,0 mg
25 Magnézium-sztearát	1,5 mg

A kapszula elkészítése:

- 30 A (IIb) vegyületet összekeverjük a segédanyagokkal, a keveréket átengedjük egy szitán, majd megfelelő berendezésben homogenizáljuk. Az így kapott homogén keveréket ezután keményszelatinból készült kapszulákba töltjük, minden egyes kapszulába 280 mg-ot. A leírtak szerint előállított kapszulas készítmény 5 mg (IIb) vegyületet tartalmaz kapszulánként.

10. példa

Végbélkúp előállítása

Összetevők:

(IIa) vagy (IIb) vegyület	15 mg
Félszintetikus zsírsav-gliceridek	1185 mg

A kúp elkészítése:

- 40 A félszintetikus zsírsav-gliceridekből álló kúpalapanyagot megömlesztjük, hozzáadjuk a (IIa) vagy (IIb) vegyületet, majd az ömledéket keveréssel homogenizáljuk. Ezt követően megfelelő hőmérsékletre hűtjük az ömledéket, majd megfelelő öntőformákba kiöntjük, hogy 1200 mg tömegű kúpot kapjunk. Minden egyes így előállított kúp 15 mg (IIa) vagy (IIb) vegyületet tartalmaz hatóanyagónként.

50

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az endo-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid-hidroklorid és az endo-3-etil-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid-hidroklorid (II) általános képletű kristályos monohidrátjai – a képletben R hidrogénatom vagy etilcsoport – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy endo-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-

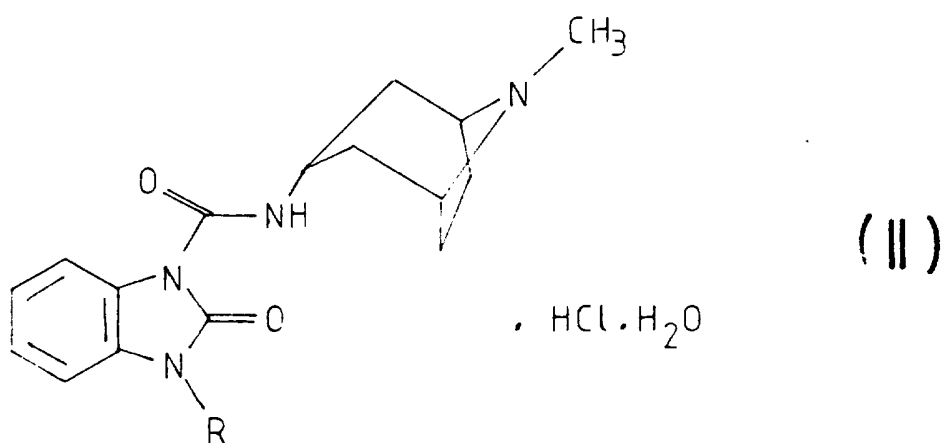
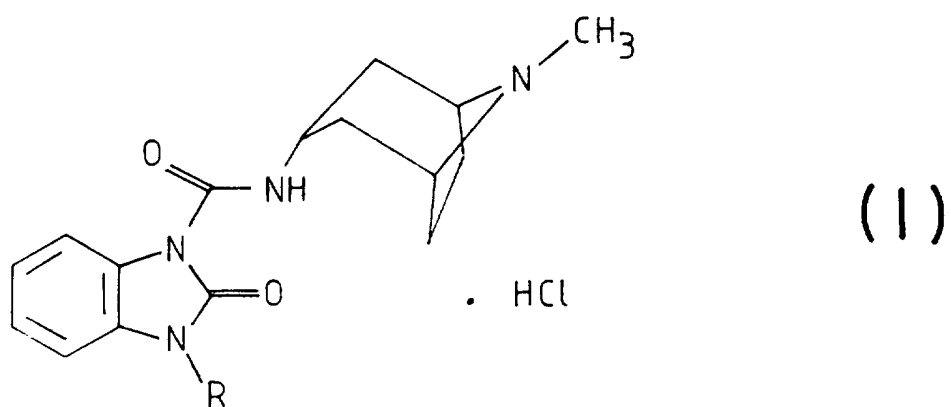
il)2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidot vagy endo-3-etil-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidot 5–15% víztartalmú alkanolban feloldunk, miközben 60–75 °C-on melegítjük, az oldat pH-értékét hidrogén-klorid gáz bevezetésével 2-re állítjuk be, szűrjük és szobahőmérsékletre hűtjük, majd a kivált kristályokat szobahőmérséklet és 60 °C között vákuumban szárítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás endo-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid-hidroklorid kristályos monohidrátja előállítására, *azzal jellemezve*, hogy vizes alkanolként 85%-os vizes etanolt használunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás endo-3-etil-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-

1H-benzimidazol-1-karboxamid-hidroklorid kristályos monohidrátja előállítására, *azzal jellemezve*, hogy vizes alkanolként 95%-os vizes izopropanolt használunk.

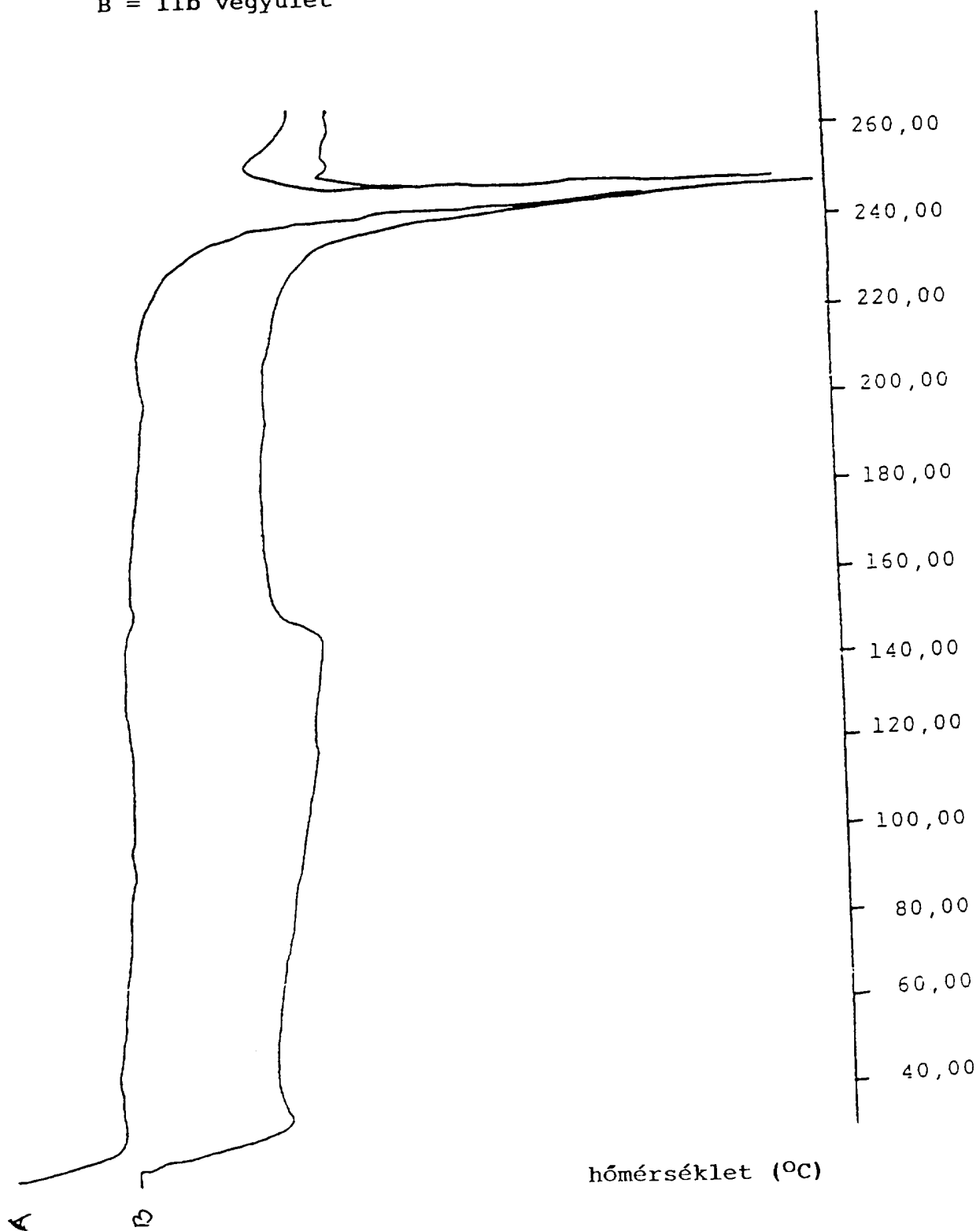
4. Eljárás hatóanyagként az endo-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidhidroklorid vagy az endo-3-etil-2,3-dihidro-N-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamidhidroklorid (II) általános képletű kristályos monohidrátját – a képletben R hidrogénatom vagy etilcsoport – tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárással előállított hatóanyagot a szokásos gyógyszerészeti segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.



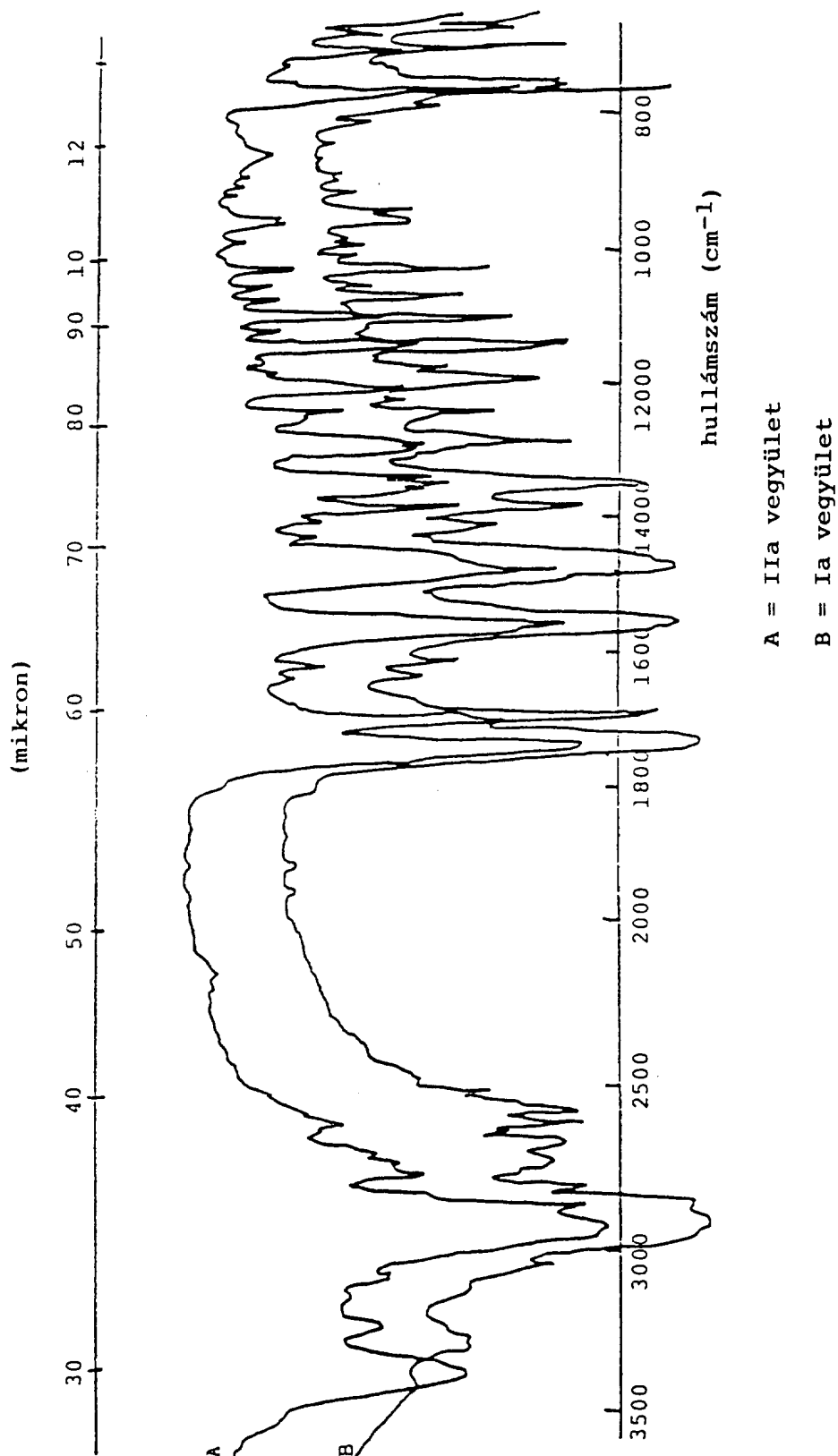
1. ábra

A = Ib vegyület

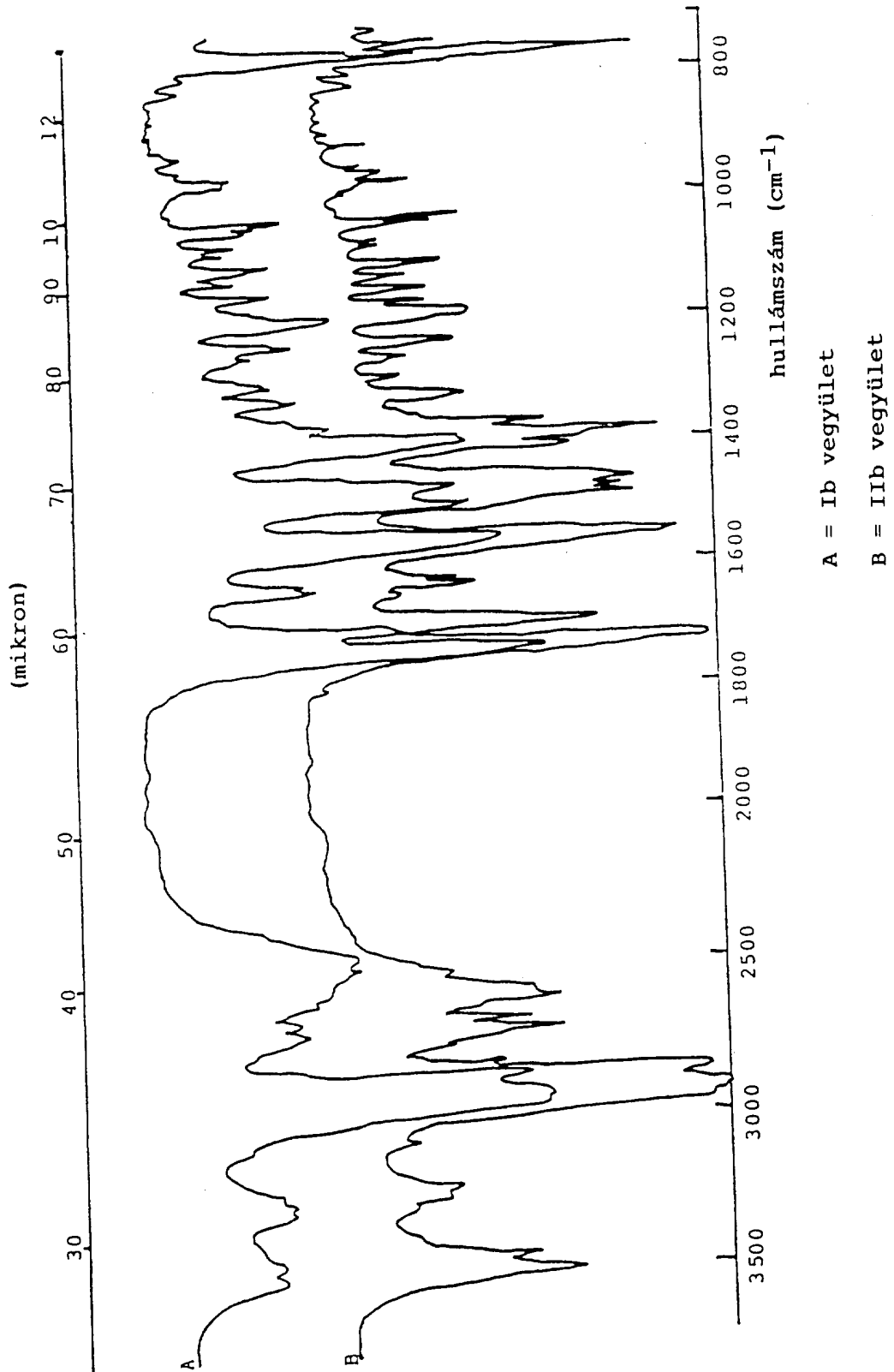
B = IIb vegyület



2. ábra



3. ábra



4. ábra

